



VIA MEDICA

www.fn.viamedica.pl

**Jacek Manitius**Katedra i Klinika Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych  
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu  
Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy

# Woda i płyn dializacyjny — zasady przygotowania i kontroli

## Water and dialysis fluid — principles of preparation and monitoring

### ABSTRACT

The purity of water and hemodialysis fluids are crucial for hemodialysis patients, because water-born bacteria and its products could induce acute and chronic inflammatory response. Since the introduction of high-flux dialysers and on-line hemodiafiltration there has been concern about pyrogens free water.

According to demand ultra pure water is suitable for these techniques because of low contamination of bacteria and endotoxins. The clinical benefits of the use of ultra pure water to prevent acute and chronic complications are discussed.

**Forum Nefrologiczne 2010, vol. 3, no 2, 114–117**

**Key words: ultrapure water, dialysis fluid, microbiological monitoring**

Hemodializę jako metodę leczenia pozaustrojowego stosuje się w celu usunięcia toksycznych substancji gromadzących się w organizmie pacjenta. U chorych poddawanych przewlekłej terapii zabieg trwający około 4–5 godzin jest powtarzany 3 razy w tygodniu. Podczas tego dynamicznego procesu krew chorego poprzez błonę półprzepuszczalną jest w stałym kontakcie z płynem dializacyjnym, a tym samym substancje rozpuszczone w wodzie, która jest jego podstawowym składnikiem, mogą bardzo łatwo przenikać do krwiobiegu. W trakcie wspomnianego leczenia organizm człowieka jest narażony w ciągu tygodnia na kontakt z 360 litrami płynu dializacyjnego, czyli z ilością ponad 25-krotnie większą niż ilość wody wypijanej w tym samym okresie przez osobę zdrową [1]. Uwzględniając ten olbrzymi ładunek wody i rozpuszczonych w niej substancji, które są w kontakcie z krwią podczas wieloletniego dializowania chorego, podsta-

wowym wyzwaniem jest uzyskanie wody o jak najmniejszej zawartości zanieczyszczeń zarówno pod względem chemicznym, jak i bakteriologicznym. Wraz z wprowadzeniem nowych technik wysoko wydajnych dializacyjnych, takich jak hemodiafiltracja, czy też dializatorów typu *high-flux*, stało się to szczególnie ważnym problemem nie tylko technicznym, ale przede wszystkim medycznym. W hemodiafiltracji stosuje się dializatory o wysokiej przepuszczalności nie tylko dla wody, ale również dla małych i średnich cząsteczek. Podczas zabiegu z wykorzystaniem tej techniki — poza korzystnym efektem, jakim jest usunięcie małych i średnich cząstek — dochodzi także do znacznej ultrafiltracji wyrażającej się usunięciem z organizmu chorego około 12–20 litrów ultrafiltratu. W celu uniknięcia groźnej dla życia pacjenta hipotonii konieczne jest uzupełnianie płynów do układu krwionośnego pacjenta. Płyn substytucyjny przygotowuje się z płynu diali-

### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Jacek Manitius  
Katedra i Klinika Nefrologii,  
Nadciśnienia Tętniczego i Chorób  
Wewnętrznych,  
UMK w Toruniu  
Collegium Medicum im. L. Rydygiera  
w Bydgoszczy  
ul. Skłodowskiej-Curie 9,  
85–094 Bydgoszcz  
tel./faks (52) 585 40 30  
e-mail: nerka@nerka.cpro.pl

**Tabela 1.** Stopnie czystości wody określające zawartość bakterii i endotoksyn

	Woda bardzo czysta	Woda ultraczysta	Woda sterylna (jałowa)
Bakterie [CFU/ml]	< 100	< 0,1	< 0,000001
Endotoksyny [j.m./ml]	< 0,25	< 0,03	< 0,03

zacyjnego *on-line* uzyskiwanego z koncentratu i odpowiednio przygotowanej wody. Natomiast podczas zabiegów z wykorzystaniem dializatorów typu *high-flux* w jego końcowym odcinku dochodzi do przemieszczenia się płynu dializacyjnego do krwi chorego [2].

Coraz powszechniejsze stosowanie wysoko wydajnych technik dializacyjnych wymusiło konieczność stosowania sterylnego i pozbawionego pirogenów płynu (substytucyjnego) dializacyjnego oraz ultraczystej wody.

Standardy i zalecenia obowiązujące zarówno w krajach europejskich, jak i w pozostałej części globu nie wykazują większych różnic co do dopuszczalnych stężeń związków nieorganicznych w wodzie stosowanej w dializoterapii [3]. Natomiast pod względem zanieczyszczeń mikrobiologicznych istnieją rozbieżności zarówno co do maksymalnej dopuszczalnej zawartości bakterii i endotoksyn w jednym mililitrze wody stosowanej w dializoterapii. Z tego powodu ustalono różne kryteria dla oceny stopnia czystości wody, uwzględniające zarówno zawartość bakterii, jak i produktów ich rozpadu — endotoksyn [4].

Zgodnie z wytycznymi Europejskich Zaleceń dla Hemodializy (EPBG, *European Best Practise for Hemodialysis*), które stanowią zbiór wytycznych określających zawartości bakterii i endotoksyn w wodzie, wprowadzono 3 stopnie jej czystości (tab. 1) [3].

Tę same europejskie zalecenia wskazują, że zawartość bakterii i endotoksyn w płynie dializacyjnym wykorzystywanym w klasycznych technikach hemodializy nie powinna przekraczać wartości przyjętych dla wody bardzo czystej [5].

Dla potrzeb klasycznej hemodializy można stosować wodę bardzo czystą i przy wykorzystaniu tej techniki leczenia nie ma konieczności stosowania wody o wyższym stopniu czystości, której uzyskanie wiąże się z niewspółmiernie wyższymi kosztami.

Woda ultraczysta może być wykorzystana w prowadzeniu klasycznych zabiegów hemodializy, z uwzględnieniem wysokich kosztów jej produkcji, przy czym jest szczególnie wymagana przy stosowaniu technik wysokoprzepływo-

wych. Należy przy tym zwrócić uwagę, że jej stosowanie jest dopuszczalne, między innymi jako płynu substytucyjnego w hemodialfiltracji, mimo że nie spełnia ona warunków sterylności (jałowej wody). Tym samym dopuszcza się, że zawartość kolonii bakteryjnych w jednym mililitrze wody ultraczystej może być 105 razy większa niż w wodzie jałowej. W związku z tym nie można utożsamiać wody ultraczystej z wodą jałową, co jest przyczyną mylenia tych dwóch pojęć [6].

Drugim wskaźnikiem, na podstawie którego ocenia się stopień czystości wody, jest zawartość w niej endotoksyn standardowo wykrywanych za pomocą testu *Limulus* (LAL, *Limulus Amebocyte Lysate assay*) [3]. Przy użyciu tego testu określa się stężenie tylko tej endotoksyny, która jest aktywna w tym teście. Metoda ta nie wykrywa innych produktów bakteryjnych, których obecność może być przyczyną wywołania reakcji zapalnej [7].

Ostatnio podkreśla się rolę fragmentów bakteryjnego DNA, który po przedostaniu się do organizmu człowieka wywołuje nie tylko wiele reakcji zapalnych, ale również przenika przez błony półprzepuszczalne [8]. Przechodzenie wspomnianych fragmentów DNA jest zdecydowanie mniejsze w dializatorach typu *high-flux* niż w błonach typu *low-flux* [9]. Niemniej jednak ograniczona przepuszczalność danej błony poilsulfonowej w stosunku do produktów bakteryjnych pochodzących od jednego szczepu bakteryjnego niekoniecznie musi się odnosić w stosunku do toksyn pochodzących od innego szczepu. Wskazuje to na ograniczoną zdolność błon zastosowanych w dializatorach *high-flux* w hamowaniu przenikania produktów bakteryjnych pochodzących od różnych szczepów bakteryjnych [10].

Przytoczone dotychczas dane wskazują, że mimo rygorystycznych kryteriów, na podstawie których są oceniane stopnie czystości wody, nie można uniknąć przenikania produktów bakteryjnych do organizmu pacjenta. Spowodowane jest to między innymi tym, że do oceny stopnia czystości wody i zawartych w niej endotoksyn rutynowo stosuje się metody w znacznym stopniu niedoskonałe. Znając te ograniczenia, należy z jednej strony

»Dla potrzeb klasycznej hemodializy można stosować wodę bardzo czystą i przy wykorzystaniu tej techniki leczenia nie ma konieczności stosowania wody o wyższym stopniu czystości«

»Wszelkiego rodzaju działania ograniczające ekspozycję pacjenta na działanie czynników pozapalnych (produktów bakteryjnych) są z punktu widzenia klinicznego jak najbardziej pożądane«

wziąć pod uwagę potencjalne ryzyko, jakie wiąże się ze stosowaniem przez długi czas technik wysoko przepływowych, z drugiej zaś — przeciwstawić związane z nimi korzyści. Na podstawie dotychczasowych rozważań można wyciągnąć kolejny wniosek: w odniesieniu do obecnie panujących i utrwalonych poglądów przewlekły stan zapalny powoduje wiele ogólnoustrojowych niekorzystnych i — w dużej mierze — nieodwracalnych zmian u chorego przewlekłe hemodializowanego. W związku z tym wszelkiego rodzaju działania ograniczające ekspozycję pacjenta na działanie czynników pozapalnych (produktów bakteryjnych) są z punktu widzenia klinicznego jak najbardziej pożądane. Jednym z rozwiązań jest zastąpienie wody czystej wodą ultraczystą. Jest to podyktowane między innymi tym, że woda ultraczysta zawiera 10-krotnie mniej endotoksyn. Z punktu widzenia medycznego rozwiązanie to nie budzi większych wątpliwości, natomiast wydają się temu przeczyć przesłanki natury ekonomicznej — wyższe koszty związane z otrzymywaniem wody ultraczystej. Obecnie nie przeprowadzono jeszcze wiarygodnych badań, które mogłyby potwierdzić postawioną tezę, co jednak nie zwalnia od konieczności prowadzenia rozważań na ten temat [11, 12].

Istnieje wiele przesłanek klinicznych, które wskazują na to, że ograniczenie ekspozycji na bakterie bądź ich produkty może w istotny sposób przyczynić się do sukcesów terapeutycznych. Jedną z nich jest wykazanie, że zastosowanie wody ultraczystej zamiast bardzo czystej przyczyniło się do zmniejszenia zużycia erytropoetyny u chorych, u których dokonano takiej zamiany. Tłumaczono to zmniejszeniem ostrego stanu zapalnego wyrażającego się spadkiem interleukiny-6 [13].

Kolejne obserwacje kliniczne wskazują, że zespół cieśni nadgarstka, jako następstwo amyloidozy rozwijającej się u chorych przewlekłe hemodializowanych, występował kilkakrotnie rzadziej w grupie chorych, u których stosowano wodę ultraczystą [14]. Od dawna uznany związek pomiędzy przewlekłym zakażeniem a rozwojem miażdżycy oraz jej niezwykłą dynamiką i odrębnością kliniczną u chorych dializowanych może wynikać między innymi ze stałej ekspozycji na produkty bakteryjne przedostające się z płynu dializacyjnego [15]. Do klasycznego obrazu powikłań wynikających z przewlekłego stanu zapalnego należy zespół wyniszczenia białkowo-energetycznego (PEW, *protein-energy-wasting*) stanowiący szersze pojęcie w stosunku do wcześniej powszechnie stosowanego zespołu niedożywienie–zapalenie–miażdżycy (MIA, *malnutrition-inflammation-atherosclerosis*) [16].

Analizując rozmiar powikłań i wynikające z tego koszty ich leczenia u chorych przewlekłe dializowanych, których przynajmniej część można wiązać z nadmierną ekspozycją na czynniki pozapalne przedostające się z wody (płynu dializacyjnego), intuicja wskazuje, że część z nich można by uniknąć poprzez wprowadzenie wody ultraczystej. Są to jednak na razie przesłanki, których potwierdzenie będzie można uzyskać na podstawie prospektywnych i randomizowanych badań [17].

Przedstawienie całego procesu produkcji wody ultraczystej z wody wodociągowej mija się z celem, ponieważ był on już przedmiotem szczegółowych opracowań [18, 19]. Natomiast wysokie koszty, które wynikają z otrzymania wody ultraczystej, są spowodowane zastosowaniem dodatkowych ultrafiltrów czy też konieczności rozszerzenia systemu odwróconej osmozy [20].

#### STRESZCZENIE

Stopień czystości wody i płynu dializacyjnego, stosowanych w dializoterapii, ma istotne znaczenie dla przebiegu dalszego leczenia. Zawarte w wodzie bakterie oraz ich produkty, przedostając się przez błonę półprzepuszczalną do organizmu, mogą wywołać ostry i przewlekły stan zapalny. Coraz powszechniej-

sze stosowanie technik wysokoprzepływowych wymaga stosowania wody o dużym stopniu czystości — ultraczystej. Korzyści wynikające ze stosowania wody ultraczystej przedstawiono z punktu widzenia korzyści klinicznych i ekonomicznych.

**Forum Nefrologiczne 2010, tom 3, nr 2, 114–117**

**Słowa kluczowe:** woda ultraczysta, płyn dializacyjny, badanie bakteriologiczne

1. Hoenich N.A., Levin R. The implications of water quality in hemodialysis. *Semin. Dial.* 2003; 16: 492–497.
2. Zdrojewski Z. Wysoko wydajne techniki dializacyjne. *Prob. Lek.* 2006; 45: 140–143.
3. European best practise for hemodialysis. Dialysis fluid purity. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17 (supl. 7): 45–62.
4. Hoenich N.A., Levin R. Water treatment for dialysis: technology and clinical implications. W: Ronco C., Cruz D.N. (red.). *Hemodialysis—from basic research to clinical trials. Contrib. Nephrol. Basel, Karger* 2008; 161: 1–6.
5. Schindler R. Inflammation and dialysate quality. *Hemodial. Int.* 2006; 10: 56–59.
6. Ledebó I. Ultrapure dialysis fluid—how pure is it and do we need it? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22: 20–23.
7. Laude-Sharp M., Haffner-Cavaillon N., Caroff M. i wsp. Dissociation between the interleukin-1 capacity and Limulus reactivity of lipopolysaccharides from Gram-negative bacteria. *Cytokine* 1990; 2: 253–358.
8. Schindler R., Beck W., Deppisch R. i wsp. Short bacterial DNA fragments: detection in dialysate and induction of cytokines. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15: 3207–3214.
9. Lonnemann G., Behme T. C., Lenzner B. i wsp. Permeability of dialyzer membranes to TNF-alfa-inducing substances derived from water bacteria. *Kidney. Int.* 1992; 42: 61–68.
10. Schidler R., Christ-Kohlraush F., Frei U., Shaldon S. Differences in the permeability of high-flux dialyzer membranes for bacterial pyrogenes. *Clin. Nephrol.* 2003; 59: 447–454.
11. Lonnemann G. Should ultra-pure dialysate be mandatory? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15 (supl. 1): 55–59.
12. Lonnemann G. The quality of dialysate: an integrated approach. *Kidney Int.* 2000; 58 (supl. 76): S112—S119.
13. Sitter T., Bergner A., Schiff H. Dialysate related cytokine induction and response to recombinant human erythropoietin in hemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15: 1207–1211.
14. Schwalbe S., Holzhauer M., Schaeffer J. i wsp. B2-microglobulin associated amyloidosis: a vanishing complications of long-term dialysis. *Kidney. Int.* 1997; 52: 1077–1083.
15. Brunet P., Berland Y. Water quality and complications of hemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15: 578–580.
16. Friedman A.N., Fadem S.Z. Reassessment of albumin as a nutritional marker in kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21: 223–230.
17. Bommer J. Sterile filtration of dialysate: is it really of no use? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16: 1992–1994.
18. Bautembach S., Rutkowski P. *Uzdatnianie wody w dializoterapii.* W: Rutkowski B. (red.). *Leczenie nerkozastępcze.* Czelej, Lublin 2007: 45–52.
19. Gellert R. *Hemodializa.* W: Mysliwiec M. (red.). *Nefrologia.* Tom 1. Medical Tribune Polska, Warszawa: 392–418.
20. Ledebó I. On-line preparation of solutions for dialysis: practical aspects versus safety and regulations. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2020; 13: S78–S83.